

**ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИОЛСОДЕРЖАЩЕГО
АНТИОКСИДАНТА N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ
АКТИВНОСТЬ КАЛЬЦИЙАКТИВИРУЕМЫХ КАЛНЕВЫХ
КАНАЛОВ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПОСЛЕ
ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА**

Майорова С.С., Солодков А.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»

Введение. В последнее десятилетие наблюдается огромный интерес к изучению калневых каналов, что связано с открытием новых патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Особый интерес представляют ВКС₂-кальцевые каналы, расположенные в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и участвующие в регуляции сосудистого тонуса. В исследованиях на

животных было показано, что удаление гена, кодирующего $\beta 1$ -субъединицу BK_{Ca} -калиевых каналов [5]. Сердечно-сосудистая патология является клинически гетерогенной и этиологически мультифакторной. Европейское кардиологическое общество относит стресс к независимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Показано снижение функциональной активности АТФ-чувствительных калиевых каналов после 6-часового иммобилизационного стресса, при этом уменьшается чувствительность $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналов к их активаторам и возрастает предрасположенность к коронароспазму [4]. Это дало возможность предположить, что в процессе иммобилизационного стресса развивается постстрессорная каналопатия. Поскольку избежать вредного воздействия стресса невозможно, так как он является неотъемлемой частью современной жизни, проблема минимизации его влияния и восстановления постстрессорных нарушений у человека приобретает особую актуальность [2].

В последнее время большое внимание уделяется антиоксидантным препаратам [3]. Продемонстрировано, что предварительное введение тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина восстанавливает регуляторную роль супероксид-анионов в изолированных сердцах крыс, перенесших кратковременный и долговременный стресс [6]. Неизученным остается вопрос о том, как влияет иммобилизационный стресс на функциональную активность BK_{Ca} -калиевых каналов, а также возможность профилактики тиолсодержащим антиоксидантом N-ацетил-L-цистеином.

Цель. Выяснить возможность профилактики постстрессорных нарушений функциональной активности BK_{Ca} -калиевых каналов тиолсодержащим антиоксидантом N-ацетил-L-цистеином.

Материалы и методы. Объемную скорость коронарного потока (ОСКП) и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного сердца крыс – самок, перфузируемых в условиях постоянного давления, в полость левого желудочка которого вводили латексный баллончик постоянного объема. Сердце находилось в установке для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных IH-SR тип 844/1 (HSE-HA, ФРГ), оборудованной датчиками для измерения объемной скорости коронарного потока (IRB-проточный, для флуометра TTFM тип 700, HSE), аортального и развиваемого внутрижелудочкового давления (Isotec pressure transducer), связанных с модулями для измерения давления GAM-A, HSE-HA.

Все измерительное оборудование было соединено с компьютером, в котором при помощи программы ACAD (HSE, ФРГ) проводилась регистрация и обработка измеряемых показателей.

На первом этапе эксперимента сердце перфузировали раствором Кребса - Хензеляйта, содержащим тетраэтиламмоний, на втором – этим же раствором, но с добавлением тетраэтиламмония (ТЭА, 1 мМ). В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция). За один час до начала эксперимента животным внутривенно вводили низкомолекулярный тиолсодержащий антиоксидант N-ацетил-L-цистеин (40 мг/кг, pH раствора 7,3-7,4, Sigma USA) [6]. Цифровой материал обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и программы "Statistica 6.0".

Результаты и обсуждение. В изолированных сердцах крыс, перфузируемых раствором Кребса-Хензелята, содержащим тетраэтиламмоний, наблюдалось снижение объемной скорости коронарного потока при перфузионном давлении 80-120 мм рт.ст. в среднем на 23%. При этом увеличивался индекс ауторегуляции на 28%

После блокады тетраэтиламмонием BK_{Ca} -калиевых каналов максимальный гиперемический коронарный поток, определяемый при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст., снизился в среднем на 25%. При этих же уровнях перфузионного давления коронарный расширительный резерв достоверно не изменялся. Развиваемое внутрижелудочковое давление и количество перфузионной жидкости, приходящейся на единицу развиваемого давления (интенсивность перфузии) были такими же, как и в контроле.

Таким образом, можно заключить, что в контрольной группе животных действие тетраэтиламмония наблюдалось только в момент сокращения стенки сосудов сердца в ответ на повышение перфузионного давления, т.е. в области ауторегуляции

Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию, тетраэтиламмония сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока при перфузионном давлении 100-120 мм рт.ст. на 10% (рис.1А) и увеличением индекса ауторегуляции в среднем на 35%. Однако, после воздействия тетраэтиламмония объемная скорость коронарного потока в изолированных сердцах крыс, перенесших иммобилизационный стресс, оставалась на 31% более высокой, а индекс ауторегуляции на 38% более низким, чем в контрольных сердцах, перфузируемых раствором, содержащим тетраэтиламмоний.

Данный факт, очевидно, свидетельствует об ослаблении ответной реакции сосудов сердца на тетраэтиламмоний. В тоже время максимальный гиперемический коронарный поток и коронарный расширительный резерв в сердцах крыс, перенесших стресс после действия тетраэтиламмония, не изменялись (в контроле максимальный гиперемический коронарный поток снижался на 25%). Коронарный расширительный резерв, развиваемое внутрижелудочковое давление и интенсивность перфузии миокарда оставались такими же, как и в сердцах животных, перенесших стресс и не обработанных тетраэтиламмонием

После предварительного внутрибрюшинного введения N-ацетил-L-цистеина блокада BK_{Ca} -калиевых каналов привела к снижению ОСКП на 24%, что не отличалось от показателей контрольной группы животных. МГКП снизился на 18%, а индекс ауторегуляции увеличился на 71%. Развиваемое внутрижелудочковое давление, коронарный расширительный резерв и интенсивность перфузии не изменялись

Таким образом, N-ацетил-L-цистеин в контрольной группе животных не оказал выраженного влияния на функциональную активность BK_{Ca} -калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

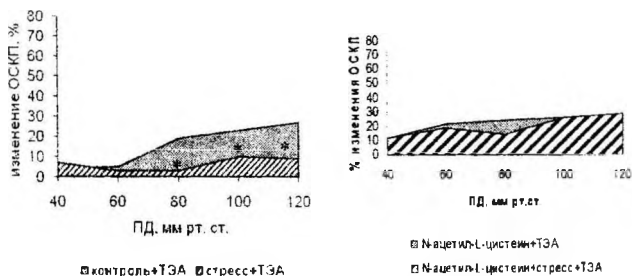


Рисунок 1 - Влияние тетраэтиламмония на изменения объемной скорости коронарного потока у животных, перенесших стресс после предварительного введения N-ацетил-L-цистеина. * - $p < 0,05$ по сравнению с группой N-ацетил-L-цистеин+ТЭА

Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина у крыс, перенесших стресс, полностью предупредило постстрессорное увеличение ОСКП, индекса ауторегуляции, развиваемого внутрижелудочкового давления и интенсивности перфузии. В группе животных перенесших 6-часовую иммобилизацию на фоне предварительного внутривенного введения N-ацетил-L-цистеина блокада VK_{Ca} -калиевых каналов приводила к снижению ОСКП в пределах от 60 до 120 мм рт.ст. в среднем на 21%, что не отличалось от контроля. МГКП снижался в среднем на 23%, индекс ауторегуляции увеличился на 44%. Развиваемое внутрижелудочковое давление, коронарный расширительный резерв и интенсивность перфузии, как и в контроле не изменялись. Таким образом, введение N-ацетил-L-цистеина в группе животных, перенесших стресс, предупредило постстрессорное нарушение функциональной активности VK_{Ca} -калиевых каналов.

Выводы.

1 Стресс снижает тетраэтиламмонийзависимую функциональную активность VK_{Ca} -калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов и изолированного кольца аорты

2. Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина предупреждает постстрессорные изменения тонуса коронарных сосудов, снижение функциональной активности VK_{Ca} -калиевых каналов.

Литература:

1. Антропова О.Н. Профессиональный стресс и развитие стресс индуцированной гипертонии / О.Н. Антропова [и др.] // Кардиология. - 2009. - № 6. - С. 27-30.
2. Горбат Т.В. Современные представления о стрессиндуцированной артериальной гипертонии / Т.В. Горбат, Т.А. Нечесова // Здравоохранение. - 2007. - № 7. - С. 36-38.
3. Дорошенко А.С. Влияние N-ацетил-L-цистеина на тонус коронарных сосудов и сократительную активность миокарда при иммобилизационном стрессе / А.С. Дорошенко, А.П. Солодов, В.И. Шебеко // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды III республиканской научно-практической конференции. - Витебск. - 2004. - С. 88-92.
4. Лазуко С.С. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает постстрессорное нарушение чувствительности коронарных сосудов к

активаторам КАТФ-каналов / С.С. Лазуко, А.П. Солодков // «Вестник Витебского государственного медицинского университета». – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 29–38.

5. Downregulation of the BK Channel $\beta 1$ Subunit in Genetic Hypertension / Gregory C. Amberg [et al.] // Circulation Research. – 2003. – Vol. 93. – P. 965–982.

6. N-acetylcysteine immobilization stress attenuate dysregulation of the endothelium-dependent coronary vascular tone induced by acute hemorrhage / L.Eu. Belyeva, V.I. Shebeko, A.P. Solodkov // EDHF 2002 / Ed.by P.Vanhoutte – Taylor & Francis. – P.156–164.